

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 janvier 2005 (27.01.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/007653 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/001778

(22) Date de dépôt international : 8 juillet 2004 (08.07.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/08442 10 juillet 2003 (10.07.2003) FR
03/08441 10 juillet 2003 (10.07.2003) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: **THOMPSON, Fabienne**; 25, rue Cotte, F-75012 Paris (FR). **MAILLIET, Patrick**; 87, rue Dalayrac, F-94120 Fontenay sous Bois (FR). **DAMI-ANO, Teresa**; 125, rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR).

CHERRIER, Marie-Pierre; 75, avenue Georges Gosnat, F-94200 Ivry sur Seine (FR). **CLERC, François**; 35, boulevard Colbert, F-92160 Antony (FR). **HALLEY, Frank**; 26, rue de la Borne au Diable, F-92310 Sèvres (FR). **BOUCHARD, Hervé**; 17, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). **GAUZY-LAZO, Laurence**; 14, rue Liancourt, F-75014 Paris (FR). **BAUDOIN, Bernard**; 3, rue Anatole France, F-92370 Chaville (FR). **SOUAILLE, Catherine**; 12, avenue Jean Bouin, F-94600 Choisy le Roi (FR). **VIVIANI, Fabrice**; 46, rue Jules Fossier, F-95380 Louvres (FR). **TABART, Michel**; 3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR).

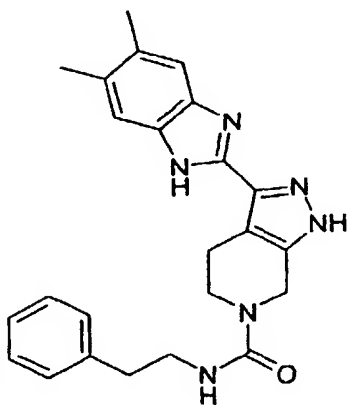
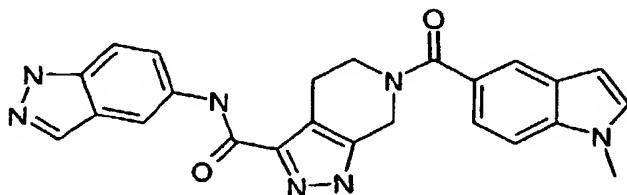
(74) Mandataire : **RABOIN, Jean-Christophe**; AVENTIS PHARMA S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SUBSTITUTED TETRAHYDRO-1H-PYRAZOLO[3,4-C]PYRIDINES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND USE

(54) Titre : TETRAHYDRO-1H-PYRAZOLO[3,4-C]PYRIDINES SUBSTITUÉES, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION



(57) Abstract: The invention concerns substituted tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridines, compositions containing same and use thereof. The invention concerns in particular novel substituted tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridines having a therapeutic activity, useful in particular in oncology.

(57) Abrégé : Tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridines substituées, compositions les contenant et utilisation. La présente invention concerne notamment de nouvelles tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridines substituées ayant une activité thérapeutique, utilisables en particulier en oncologie. Par exemple :

(I)



WO 2005/007653 A3



MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

- (88) **Date de publication du rapport de recherche internationale:**

24 mars 2005

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

FR2004/001778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/12242 A2 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A., ITALY) 14 February 2002 (2002-02-14) claims 1,9-13,24-27	1,3,7,8, 10,19-24
X	WO 96/12720 A (PFIZER INC.) 2 May 1996 (1996-05-02) cited in the application claim 1	1,2,9, 19,20,23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 January 2005

Date of mailing of the international search report

26/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
FR2004/001778

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KROGSGAARD-LARSEN P. ET AL.: "GABA agonists. Synthesis and structure-activity studies on analogues of isoguvacine and THIP" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 14, no. 2, 1979, pages 157-164, XP002268840 EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS., FR ISSN: 0223-5234 cited in the application * tableau I, composés 17, 20, 23 *	1, 20-24
X	MORENO-MANAS, MARCIAL ET AL: "Palladium-catalyzed allylation of 3-hydroxyisoxazole, 5-isoxazolone and 5-pyrazolone systems" TETRAHEDRON, CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, vol. 50, no. 2, 1994, pages 515-528, XP000652008 composé 4 page 516	1
A	WO 03/024969 A (MERCK & CO., INC.) 27 March 2003 (2003-03-27) * schéma E et revendications 1 et 11 *	1, 2, 20-24
A	FR 2 831 537 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 2 May 2003 (2003-05-02) the whole document	1, 2, 20-24
A	WO 99/30710 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1, 20-24
X,P	KREHAN, DORTE ET AL: "Aza-THIP and related analogues of THIP as GABAC antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, CODEN: BMECEP; ISSN: 0968-0896, vol. 11, no. 23, 2003, pages 4891-4896, XP002312461 the whole document	1, 20
E	WO 2004/078733 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, USA) 16 September 2004 (2004-09-16) claim 1; example 194	1
E	WO 2004/064778 A2 (MERCK & CO. INC., USA) 5 August 2004 (2004-08-05) intermédiaires; claim 9; examples 11, 12	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

FR2004/001778

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0212242	A2	14-02-2002	AU 8765401 A	18-02-2002
			BR 0113176 A	17-06-2003
			CA 2416527 A1	14-02-2002
			CN 1447810 T	08-10-2003
			CZ 20030591 A3	18-06-2003
			EP 1320531 A2	25-06-2003
			HU 0300741 A2	28-11-2003
			JP 2004505977 T	26-02-2004
			MX PA03001169 A	30-06-2003
			NO 20030381 A	24-02-2003
			NZ 524475 A	26-11-2004
			PL 360663 A1	20-09-2004
			SK 1882003 A3	03-06-2003
			US 2003171357 A1	11-09-2003
WO 9612720	A	02-05-1996	AU 702105 B2	11-02-1999
			AU 3531795 A	15-05-1996
			AU 9240298 A	21-01-1999
			BR 9504491 A	20-05-1997
			CA 2201728 A1	02-05-1996
			CN 1161040 A , B	01-10-1997
			CZ 9701200 A3	14-01-1998
			EP 0787132 A1	06-08-1997
			FI 954991 A	21-04-1996
			HU 77517 A2	28-05-1998
			WO 9612720 A1	02-05-1996
			JP 9511758 T	25-11-1997
			NO 971811 A	18-06-1997
			NZ 292991 A	25-02-1999
			PL 319758 A1	18-08-1997
			ZA 9508839 A	21-04-1997
WO 03024969	A	27-03-2003	WO 03024969 A1	27-03-2003
FR 2831537	A	02-05-2003	FR 2831537 A1	02-05-2003
			BR 0213562 A	31-08-2004
			CA 2465247 A1	01-05-2003
			EP 1441725 A1	04-08-2004
			WO 03035065 A1	01-05-2003
			US 2004048868 A1	11-03-2004
WO 9930710	A	24-06-1999	AU 747705 B2	23-05-2002
			AU 1629799 A	05-07-1999
			CA 2314355 A1	24-06-1999
			EP 1043998 A1	18-10-2000
			JP 2002508324 T	19-03-2002
			WO 9930710 A1	24-06-1999
			US 6107305 A	22-08-2000
			ZA 9811178 A	07-06-2000
WO 2004078733	A1	16-09-2004	US 2004248890 A1	09-12-2004
WO 2004064778	A2	05-08-2004	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Code Internationale No
/FR2004/001778

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/12242 A2 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A., ITALY) 14 février 2002 (2002-02-14) revendications 1,9-13,24-27 -----	1,3,7,8, 10,19-24
X	WO 96/12720 A (PFIZER INC.) 2 mai 1996 (1996-05-02) cité dans la demande revendication 1 ----- -/-	1,2,9, 19,20,23

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/01/2005

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bosma, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

ide Internationale No

.../FR2004/001778

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KROGSGAARD-LARSEN P. ET AL.: "GABA agonists. Synthesis and structure-activity studies on analogues of isoguvacine anf THIP" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 14, no. 2, 1979, pages 157-164, XP002268840 EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS., FR ISSN: 0223-5234 cité dans la demande * tableau I, composés 17, 20, 23 *	1,20-24
X	MORENO-MANAS, MARCIAL ET AL: "Palladium-catalyzed allylation of 3-hydroxyisoxazole, 5-isoxazolone and 5-pyrazolone systems" TETRAHEDRON , CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, vol. 50, no. 2, 1994, pages 515-528, XP000652008 composé 4 page 516	1
A	WO 03/024969 A (MERCK & CO., INC.) 27 mars 2003 (2003-03-27) * schéma E et revendications 1 et 11 *	1,2, 20-24
A	FR 2 831 537 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 2 mai 2003 (2003-05-02) le document en entier	1,2, 20-24
A	WO 99/30710 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 24 juin 1999 (1999-06-24) le document en entier	1,20-24
X,P	KREHAN, DORTE ET AL: "Aza-THIP and related analogues of THIP as GABAC antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY , CODEN: BMECEP; ISSN: 0968-0896, vol. 11, no. 23, 2003, pages 4891-4896, XP002312461 le document en entier	1,20
E	WO 2004/078733 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, USA) 16 septembre 2004 (2004-09-16) revendication 1; exemple 194	1
E	WO 2004/064778 A2 (MERCK & CO. INC., USA) 5 août 2004 (2004-08-05) intermédiaires; revendication 9; exemples 11,12	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

renseignements sur les membres de familles de brevets

1de Internationale No

.../FR2004/001778

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0212242	A2	14-02-2002	AU 8765401 A BR 0113176 A CA 2416527 A1 CN 1447810 T CZ 20030591 A3 EP 1320531 A2 HU 0300741 A2 JP 2004505977 T MX PA03001169 A NO 20030381 A NZ 524475 A PL 360663 A1 SK 1882003 A3 US 2003171357 A1	18-02-2002 17-06-2003 14-02-2002 08-10-2003 18-06-2003 25-06-2003 28-11-2003 26-02-2004 30-06-2003 24-02-2003 26-11-2004 20-09-2004 03-06-2003 11-09-2003
WO 9612720	A	02-05-1996	AU 702105 B2 AU 3531795 A AU 9240298 A BR 9504491 A CA 2201728 A1 CN 1161040 A ,B CZ 9701200 A3 EP 0787132 A1 FI 954991 A HU 77517 A2 WO 9612720 A1 JP 9511758 T NO 971811 A NZ 292991 A PL 319758 A1 ZA 9508839 A	11-02-1999 15-05-1996 21-01-1999 20-05-1997 02-05-1996 01-10-1997 14-01-1998 06-08-1997 21-04-1996 28-05-1998 02-05-1996 25-11-1997 18-06-1997 25-02-1999 18-08-1997 21-04-1997
WO 03024969	A	27-03-2003	WO 03024969 A1	27-03-2003
FR 2831537	A	02-05-2003	FR 2831537 A1 BR 0213562 A CA 2465247 A1 EP 1441725 A1 WO 03035065 A1 US 2004048868 A1	02-05-2003 31-08-2004 01-05-2003 04-08-2004 01-05-2003 11-03-2004
WO 9930710	A	24-06-1999	AU 747705 B2 AU 1629799 A CA 2314355 A1 EP 1043998 A1 JP 2002508324 T WO 9930710 A1 US 6107305 A ZA 9811178 A	23-05-2002 05-07-1999 24-06-1999 18-10-2000 19-03-2002 24-06-1999 22-08-2000 07-06-2000
WO 2004078733	A1	16-09-2004	US 2004248890 A1	09-12-2004
WO 2004064778	A2	05-08-2004	AUCUN	